

Stigende incidens af kolorektal cancer blandt yngre patienter

Luyi Cai¹, Astrid Louise Bjørn Bennedsen¹, Camilla Qvortrup² & Ismail Gögenur¹

STATUSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Center for Surgical Science, Sjællands Universitetshospital
2) Onkologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2019;181:V09190524

I nyere undersøgelser er der rapporteret en stigende incidens af yngre patienter med kolorektal cancer i flere vestlige lande, heriblandt Danmark [1, 2]. Samtidig har incidensen for ældre patienter med samme diagnose været faldende [2]. Yngre patienter (< 50 år) udgør ca. 10% af alle diagnosticerede tilfælde af kolorektal cancer i USA, mens de kun udgør 3,2% i Danmark [2, 3]. En undersøgelse viser, at ca. 70% af alle patienter under 40 år med kolorektal cancer har sporadisk sygdom [4]. Sygdomsstadiet er oftest mere avanceret hos yngre patienter end hos ældre, hvilket gør tendensen endnu mere bekymrende [4, 5].

For at belyse problemstillingen vil vi i denne artikel

HOVEDBUDSKABER

- ▶ En stigning i incidensen af kolorektal cancer hos unge patienter er observeret i mange vestlige lande.
- ▶ Stigningen ses også i Danmark og er formentlig koblet til livsstilsfaktorer.
- ▶ Potentielle risikopatienter skal identificeres tidligt gennem et øget klinisk fokus samt en revurdering af screeningsalderen i Danmark.

beskrive den globale tendens og perspektivere den til det danske sundhedsvæsen. Det primære fokus vil være yngre patienter med sporadisk kolorektal cancer.

I **Tabel 1** giver et overblik over de emner og den tilhørende litteratur, som vil blive gennemgået.

I litteraturen er der uenighed om aldersgrænsen for, hvornår kolorektal cancer er opstået tidligt. Vi har valgt at definere yngre patienter med kolorektal cancer som patienter < 50 år på diagnostidspunktet, da disse patienter ikke er omfattet af screeningsprogrammet for kolorektal cancer i Danmark.

GLOBAL OG NATIONAL EPIDEMIOLOGI

Globalt er der evidens for, at incidensen af kolorektal cancer diagnosticeret hos yngre patienter har været stigende siden 1990'erne. Der er især observeret en stigning i Nordamerika, Europa, Australien og New Zealand (**Figur 1**) [1, 6-8].

I et dansk studie fra 1980 har man i perioden 1943-1967 fulgt 951 yngre patienter med kolorektal cancer. Studiet viste en uændret årlig incidens for patienter < 40 år på 1,4:100.000 i hele perioden [12]. Ud fra Danish Colorectal Cancer Group (DCCG)s årsrapport 2017 kan incidensen for patienter < 50 år med kolorektal cancer beregnes til at være 4,3:100.000 [3, 8]. Et stort multinationalt studie, som er bistået af danske data, viser en stigning i antallet af patienter < 50 år i Danmark med coloncancer på 3,1% pr. år, mens samme tal for rectumcancer er steget med 0,2% pr. år i perioden 2003-2012 [1].

KLINISKE OG HISTOPATOLOGISKE KARAKTERISTIKA

Indførelsen af kolorektal cancer-screening øgede sandsynligheden for blandt den ældre population at opdage tumorer på et tidligere stadie, hvor sygdommen i

TABEL 1 / Oversigt over den vigtigste litteratur inddelt i emner, vi adresserer i artiklen.

| Emne Reference | Problemstilling |
|----------------------------------|---|
| <i>Epidemiologi</i> | |
| Araghi et al, 2019 [1] | Incidens af kolorektal cancer i 7 forskellige lande, incidensanalyse fordelt i 3 aldersgrupper |
| Siegel et al, 2017 [2] | Incidens af kolorektal cancer i USA |
| Vuik et al, 2019 [8] | Ændring i incidens af yngre med kolorektal cancer i Europa |
| <i>Kliniske symptomer</i> | |
| Riaz et al, 2017 [5] | Symptomdebut hos yngre patienter, tumorpatologi |
| <i>Tumorkarakteristika</i> | |
| Chang et al, 2012 [4] | Sporadisk kolorektal cancertumor, tumorlokalisering, morfologi, mutationer |
| Perea et al, 2010 [15] | Arvelig kolorektal cancer, tumorpatologi, genetiske defekter |
| Yiu et al, 2005 [17] | Tumorlokalisering, histologi, genetiske defekter |
| <i>Livsstil</i> | |
| Nguyen et al, 2018 [18] | Tv og stillesiddende livsstil |
| Jensen et al, 2017 [20] | Overvægt i barndom og ungdom, risiko for kolorektal cancer |
| Jensen et al, 2018 [19] | Højde og vægt i barndom, udvikling af kolorektal cancer |
| Rosato et al, 2013 [21] | Kost og alkohols virkning på udvikling af kolorektal cancer |
| Peppone et al, 2008 [22] | Rygnings effekt på tidlig udvikling af kolorektal cancer |
| <i>Screening</i> | |
| Cohen-Mekelburg et al, 2019 [23] | Inflammatorisk tarmsygdom og risiko for udvikling af kolorektal cancer |
| McClements et al, 2012 [26] | Effekt af implementering af screening |
| Murphy et al, 2017 [27] | Effekt af screening på den ældre population |
| Peterse et al, 2018 [29] | Udvælgelse af den optimale screeningsmodel via et simulationsstudie |
| <i>Behandling</i> | |
| Hubbard et al, 2012 [30] | Sammenligning af kemoterapi effekt på yngre vs. ældre patienter med kolorektal cancer |
| <i>Behandling og prognose</i> | |
| You et al, 2011 [13] | Patologi, behandling, prognose, sammenligning af onkologiske outcomes mellem yngre og ældre patienter |

mange tilfælde stadigvæk er asymptomatisk. Yngre patienter debuterer derimod med ukarakteristiske symptomer som smerter i abdomen, træthed, vægttab, anæmi, blod i afføringen og ændring i afføringsmønstret [5, 9]. Imidlertid er der en risiko for en forsinket udrødning, da mistanken om kræft er svagere hos yngre patienter end hos ældre patienter med samme debut-symptomer, omvendt er tiden til diagnose kortere for ældre patienter [6].

De hyppigste Union for International Cancer Control (UICC)-tumorstadier for yngre patienter ved diagnosen er stadie III og IV [5]. Der ses der en højere forekomst af disse stadier hos yngre patienter end hos ældre patienter [13]. I nogle studier har man fundet en overhyppighed i kræfttumorer analt for venstre colon-fleksur. Disse tumorer udgør tilsammen ca. 80% af alle kræfttumorer hos yngre patienter med kolorektal cancer [4, 14]. I enkelte studier peges der på en øget forekomst af højresidige tumorer. I disse studier er der dog medtaget en stor andel af patienter med arvelig kolorektal cancer, hvilket kan forklare de modsatrettede fund [15, 16].

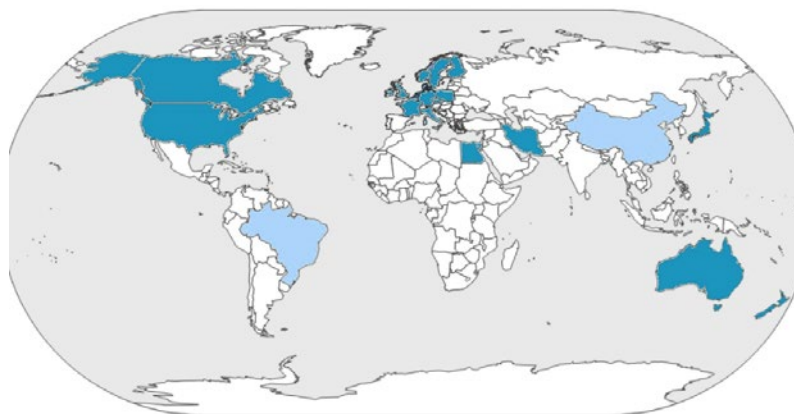
Signetringscellekarcinom forekommer hyppigere blandt yngre patienter end blandt ældre [4]. I en lille og blandet kohorte, hvor 38% af patienterne havde familiær risiko for kolorektal cancer, viste det sig, at en betydelig del af tumorerne var lavdifferentierede og havde mucinproducerende histologi [13, 15]. Hertil er tumorer hos yngre patienter overvejende mikrosatellit-stabile (MSS). I et studie rapporterede man, at 79% af de yngre patienter havde MSS-tumorer. Dette taler imod, at de kendte genetiske defekter er den primære ætiologi hos yngre mennesker, som er diagnosticeret med kolorektal cancer, da tumorer med kendte arvelige defekter overvejende er mikrosatellitinstabile [17].

LIVSSTIL OG RISIKOFAKTORER

I flere studier har man forsøgt at kæde den stigende incidens sammen med allerede kendte risikofaktorer for kolorektal cancer.

På trods af udfordringen ved at kvantificere usunde livstilsfaktorer og deres bidrag til udviklingen af kolorektal cancer, har man i et nyere studie fra 2018 fundet sammenhæng mellem stigende grad af inaktiv livsstil og yngre patienters udvikling af kolorektal cancer. Resultaterne viser, at personer med mere end 14 stille-siddende timer ugentligt foran tv'et har en relativ risiko for at udvikle kolorektal cancer på 1,69 sammenlignet med personer, som så tv i mindre end syv timer om ugen [18]. Derudover var sammenhængen størst mellem inaktiv livsstil og udvikling af rektale tumorer. Samtidig viste det sig, at det at stå meget op eller være aktiv under arbejde ser ud til at have en beskyttende effekt mod udvikling af kolorektal cancer. Hertil ses der også en yderligere øget risiko for udvikling af kolorek-

FIGUR 1 / Verdenskort, der viser lande med rapporteret stigende incidens af yngre patienter med kolorektal cancer (blå) samt lande, hvor man har mistanke om stigende incidens, men hvor en landsdækkende registrering af patienter ikke har været mulig (lyseblå) [1, 2, 6, 8-11].



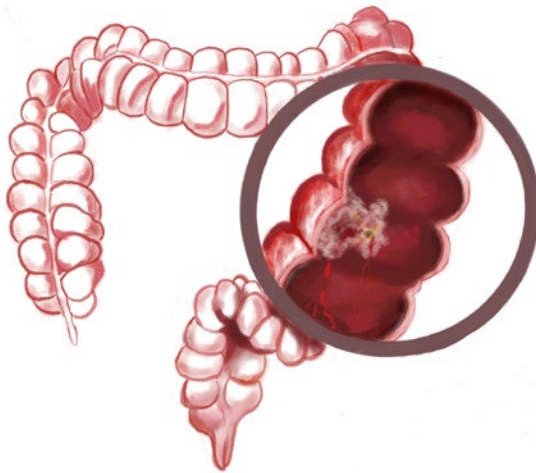
tal cancer i en ung alder, hvis man både tilbringer over 14 timer om ugen foran tv'et og har et body mass index ≥ 25 kg/m². Danske studier har vist en signifikant association mellem fedme i barnealderen og udvikling af kolorektal cancer [19, 20]. Det kan tyde på, at den stigende incidens i den yngre befolkning er forbundet med den globale fedmeepidemi. Andre faktorer har også vist sig at være medvirkende, heriblandt kostvaner og alkoholindtag. Et studie viste, at indtagelsen af over 14 genstande alkohol om ugen sammenlignet med nul genstande gav en oddsratio på 1,56 [21]. Derudover har stor indtagelse af forarbejdet kød vist sig at have en skadelig effekt, hvorimod indtagelse af frugt og grønt har en beskyttende effekt [8, 18, 21].



Effekten af rygning på alderen ved diagnosticering af kolorektal cancer er ikke velundersøgt. Ud fra de få studier, som er udført på området, har rygning vist sig at være en potentiel risikofaktor, da diagnosen af kolorektal cancer hos aktive rygere fandt sted 4-7 år tidligere end hos tidligere rygere eller personer, der aldrig havde røget. Derudover har tidlig rygestart og passiv rygning også en effekt på alderen ved diagnosetids-punktet [18, 22].

Patienter med inflammatorisk tarmsygdom (IBD) har en gennemsnitsalder på ca. 28 år ved debut. Patienter med især langvarig IBD (sygdomsvarighed > 10 år) har omkring 4% større sandsynlighed for at blive diagnosticeret med kolorektal cancer end baggrundsbefolkningen. Derfor findes der retningslinjer, som foreslår, at man starter overvågningen af disse patienter 6-10 år efter IBD-debut. I flere studier har man senere rapporteret, at der også var en signifikant del af patienterne, som fik kolorektal cancer inden for de første 2-8 år efter sygdomsdebut [23].

Arvelige kræftformer udgør 30% af alle kræfttilfæl-

Karakteristika for patienter, som er henholdsvis ældre eller yngre end 50 år og har kolorektal cancer.



| Patientgruppe | Karakteristika |
|---|---|
|  <p>>50 år</p> | Incidensen er stabil/faldende Tumor lokaliseres lige hyppigt i colons segmenter og i rectum Tidlig diagnose |
|  <p><50 år</p> | Incidensen er stigende Involverer hyppigst venstre hemicolon og rectum Sen diagnose |

dene hos yngre patienter med kolorektal cancer. Familiær adenomatøs polypose og Lynchs syndrom er blandt de hyppigst forekommende arvelige sygdomme, der giver tidlig debut af kolorektal cancer. Der foreligger klare retningslinjer, udarbejdet af DCCG, for udredning af arvelige cancerformer. I retningslinjerne anbefales det blandt andet, at MMR-analyse bør foretages hos alle patienter med kolorektal cancer. Testen er en immunhistokemisk analyse, hvormed man kan detektere MMR-proteiners tilstedeværelse i tumorvæv. Eftersom testen kun er med til at identificere de kendte MMR-proteindefekter, som indikerer Lynchs syndrom, er den således ikke tilstrækkelig til identifikation af arvelig kolorektal cancer med andre genetiske defekter. Familieanamnese er derfor yderst vigtig i diagnosticeringsprocessen af arvelig kolorektal cancer, hvor vi ikke kender den tilgrundliggende genetiske defekt, men alligevel bliver denne ikke altid dokumenteret i de kirurgiske journaler [24].

SCREENING FOR KOLOREKTAL CANCER

I litteraturen er der bred enighed om, at det observe-

rede fald i forekomsten af kolorektal cancer blandt patienter ≥ 50 år skyldes indførelsen af screeningsprogrammet for kolorektal cancer [6]. I Danmark blev screening indført i 2014 for alle borgere i alderen 50-74 år [25].

Ved implementering af et screeningsprogram kan man forvente at se en initial stigning i incidensen, efterfulgt af et fald i mortaliteten i den pågældende population [26]. På længere sigt vil der også være et fald i incidensen af kolorektal cancer hos patienter, som er omfattet af screeningsprogrammet [27].

Det er ikke entydigt, hvorvidt nedjustering af aldersgrænsen for screening til f.eks. 45 år kan nedbringe den stigende incidens hos unge. Derfor er målet for fremtiden at udvikle forebyggende indsatser, som kan hindre denne udvikling.

I 2018 opdaterede American Cancer Society deres retningslinjer for alder ved screening fra 50-årsalderen til den nuværende 45-årsaldersgrænse [28].

Anbefalingen understøttes af resultatet fra en simulationsmodel, hvor man har taget udgangspunkt i befolkningen i Amerika. Derudover tager den også højde for en øget forekomst af kolorektal cancer i den yngre population. Til sidst udvælger de det optimale screeningsprogram ved at sammenligne life year gained per 1.000 indbyggere og antallet af koloskopier mellem modellen med den bedste og den næstbedste ydeevne [29]. Med lignende simulationsstudier for de danske forhold kan man undersøge konsekvenserne af en ændring af aldersgrænse for screening i Danmark.

BEHANDLING OG PROGNOSE

Den primære behandling af kolorektal cancer er kirurgisk resektion. Der eksisterer ikke aldersspecifikke guidelines for den kirurgiske behandling i dag. Der er dog rapporteret, at der er en tendens til, at en større andel af yngre patienter får præ- og postkirurgisk kemoterapi samt radioterapi. Det skyldes formentlig, at flere yngre end ældre patienter har et mere fremadskredet stadie ved behandlingstidspunktet, og at yngre patienter har færre komorbiditeter og er i bedre fysisk grundform, så de er bedre rustet til at gennemgå den nødvendige behandling [13]. Undersøgelser viser, at adjuverende behandling har samme effekt hos de unge som hos de ældre, dog kan der være forskel i bivirkningsprofilen. Sammenligner man de to patientgrupper, er der f.eks. flere i gruppen af patienter < 40 år end i gruppen af patienter > 40 år, som oplevede kvalme [30]. Derudover er det også blevet påvist, at der hos flere yngre patienter med rektale tumorer bliver udført sfinkterbevarende kirurgi [13].

Yngre patienter med kolorektal cancer diagnosticeres ofte i et avanceret sygdomsstadie. Det er derfor om diskuteret, hvorvidt prognosen for yngre patienter er bedre, den samme eller dårligere end for de ældre [6].

I nogle studier peges der på, at yngre patienter har en dårligere prognose end ældre, da der ofte sker en forsinkelse af diagnosen, og da tumorerne oftere har en mere avanceret histopatologi. I andre studier har man fundet frem til, at overall survival og disease-free survival er sammenlignelige for yngre og ældre patienter med samme tumorstadiet samt både med og uden behov for adjuverende behandling [4, 30]. En del af det kan forklares ved, at yngre patienter har færre komorbiditeter og er i bedre fysisk form ved diagnosetidspunktet [9].

KONKLUSION

I nyere epidemiologiske opgørelser har man fundet en stigning af kolorektal cancer i den yngre population. En række inflammatoriske og genetiske faktorer samt livs-tilsfaktorer kan skubbe alderen ved diagnose mod en yngre alder. Forskellen i histopatologien imellem yngre og ældre patienter med sporadisk kolorektal cancer danner baggrund for en mere aggressiv stadiudvikling hos de yngre patienter end hos de ældre. Det er derfor yderst vigtigt, at læger ikke negligerer symptomer hos yngre patienter eller tilskriver de kliniske faretegn at være symptomer på mindre alvorlige sygdomme uden at tilbyde grundig udredning. Men til trods for ovenstående observationer viser det sig, at den stadiespecifikke overlevelse er sammenlignelig for yngre og ældre patienter. Ud fra litteraturen vurderer vi også, at der er et påtrængende behov for flere cost-benefit-analyser for at undersøge, om screeningsprogrammet kan tilpasses til udvalgte højrisikogrupper.

SUMMARY

Luyi Cai, Astrid Louise Bjørn Bennedsen, Camilla Qvortrup & Ismail Gögenur:

Increasing incidence of colorectal cancer in young patients
Ugeskr Læger 2019;181:V09190524

For the past decades, an increase in the incidence of colorectal cancer in young patients has been reported in several countries, including Denmark, and efforts need to be taken in order to halt this tendency. This review characterises the clinical and pathological attributes of young patients with early-onset colorectal cancer (EOCRC). Risk factors such as smoking and sedentary lifestyle have been found to be associated with EOCRC. Further studies are needed to evaluate, if the age of patients entering the Danish screening programme for bowel cancer should be lowered.

KORRESPONDANCE: Luyi Cai. E-mail: lcai@regionsjaelland.dk

ANTAGET: 19. november 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. december 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:511-8.
2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177-93.
3. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm (DCCG.dk). Klinisk rapport 2017, 2018. <https://dccg.dk/wp-content/uploads/%C3%85rsrapporter/DCCG-Klinisk-Rapport-2017.pdf> (11. jul 2019).
4. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol* 2012;25:1128-39.
5. Riaz R, Masood N, Benish A. Red flag symptoms: detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intest Res* 2017;15:203-7.
6. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019;13:109-31.
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019;68:1820-6.
9. Murata A, Akiyoshi T, Ueno M et al. Clinicopathological characteristics of young patients with sporadic colorectal cancer. *Surg Today* 2016;46:1166-75.
10. Yoon M, Kim N, Nam B et al. Changing trends in colorectal cancer in the Republic of Korea: contrast with Japan. *Epidemiol Health* 2015;37:e2015038.
11. Silva ACB, Vicentini MFB, Mendoza EZ et al. Young-age onset colorectal cancer in Brazil: analysis of incidence, clinical features, and outcomes in a tertiary cancer center. *Curr Probl Cancer* 2019;45:477-86.
12. Bülow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. *Dis Colon Rectum* 1980;23:327-36.
13. You YN, Dozois EJ, Boardman LA et al. Young-onset rectal cancer: presentation, pattern of care and long-term oncologic outcomes compared to a matched older-onset cohort. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2469-76.
14. de Sousa JB, Souza CS, Fernandes MB et al. Do young patients have different clinical presentation of colorectal cancer causing delay in diagnosis? *Int J Colorectal Dis* 2014;29:519-27.
15. Perea J, Alvaro E, Rodriguez Y et al. Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics. *World J Gastroenterol* 2010;16:3697-703.
16. Cooley EK, McPhee JT, Simons JP et al. Colorectal neoplasia screening before age 50?: current epidemiologic trends in the United States. *Dis Colon Rectum* 2009;52:222-9.
17. Yiu R, Qiu H, Lee SH et al. Mechanisms of microsatellite instability in colorectal cancer patients in different age groups. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2061-9.
18. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X et al. Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk073.
19. Jensen BW, Bjerregaard LG, Angquist L et al. Change in weight status from childhood to early adulthood and late adulthood risk of colon cancer in men: a population-based cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2018;42:1797-803.
20. Jensen BW, Gamborg M, Gogenur I et al. Childhood body mass index and height in relation to site-specific risks of colorectal cancers in adult life. *Eur J Epidemiol* 2017;32:1097-106.
21. Rosato V, Bosetti C, Levi F et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2013;24:335-41.
22. Peppone LJ, Mahoney MC, Cummings KM et al. Colorectal cancer occurs earlier in those exposed to tobacco smoke: implications for screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:743-51.
23. Cohen-Mekelburg S, Schneider Y, Gold S et al. Risk of early colorectal cancers needs to be considered in inflammatory bowel disease care. *Dig Dis Sci* 2019;64:2273-9.
24. Trano G, Wasmuth HH, Sjørnsen W et al. Awareness of heredity in colorectal cancer patients is insufficient among clinicians: a Norwegian population-based study. *Colorectal Dis* 2009;11:456-61.
25. Group DCC. DCCG's nationale retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer - arvelig tarmkræft, 2016. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2017/08/2016_arveligKRC.pdf (11. sep 2019).
26. McClements PL, Madurasinghe V, Thomson CS et al. Impact of the UK colorectal cancer screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer Epidemiol* 2012;36:e232-42.
27. Murphy CC, Sandler RS, Sanoff HK et al. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:903-9.e6.
28. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR et al. Colorectal cancer screening

- for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68:250-81.
29. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer* 2018;124:2964-73.
 30. Hubbard J, Thomas DM, Yothers G et al. Benefits and adverse events in younger versus older patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer: findings from the adjuvant colon cancer endpoints data set. *J Clin Oncol* 2012;30:2334-9.